

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 01 October 1998 (01.10.98)	
International application No. PCT/EP97/06793	Applicant's or agent's file reference PCT 810-40/SW
International filing date (day/month/year) 04 December 1997 (04.12.97)	Priority date (day/month/year) 24 February 1997 (24.02.97)
Applicant WULF, Jürgen et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
09 September 1998 (09.09.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Kari Huynh-Khuong

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

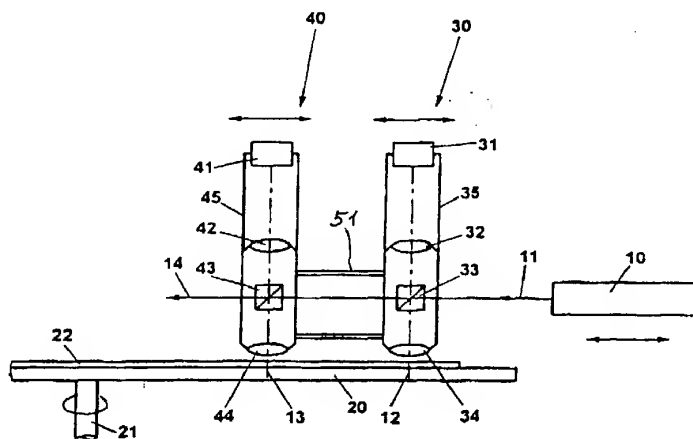
<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : G01N 21/64</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/38495</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. September 1998 (03.09.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06793</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1997 (04.12.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 07 226.7 24. Februar 1997 (24.02.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BO-DENSEWERK PERKIN-ELMER GMBH [DE/DE]; Alte Nussdorferstrasse 13, D-88662 Überlingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WULF, Jürgen [DE/DE]; Langgasse 22, D-88662 Überlingen (DE). STEINWAND, Michael [DE/DE]; Bartholomäus-Moser-Weg 4, D-88696 Owingen (DE). KLEMM, Henry [DE/DE]; Mühlbachstrasse 68, D-88662 Überlingen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: SCHUMANN, Klaus; Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, Maximilianstrasse 58, D-80538 München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>

(54) Title: LIGHT-SCANNING DEVICE

(54) Bezeichnung: LICHTABTASTVORRICHTUNG

(57) Abstract

The invention relates to a light-scanning device for exciting and detecting secondary light, especially fluorescent light, on a sample, comprising a light-emitting device to emit exciting light with a suitable wavelength for exciting secondary light in or on said sample, a focussing lens for focussing the exciting light onto a section of said sample, a sample-holding device for holding said sample in such a way that it is detachable, a sensing unit with a detecting lens for the secondary light emitted by said sample when it is excited and with a detecting device for converting the secondary light which has been picked-up and imaged into electrical signals. The inventive light-scanning device uses a pivoting sample-holding device so that said sample can be turned in relation to said exciting light and different sections of said sample can be excited with said exciting light and caused to emit secondary light. Since the sample is turned mechanically it is unnecessary to deflect the scanning light ray in relation to the optical axis, thus enabling the light scanner ray bundle to be positioned exactly on said sample.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Lichtabtastrichtung zur Anregung und Detektion von Sekundärlicht, insbesondere von Fluoreszenzlicht, auf einer Probe mit einer Lichtemissionsvorrichtung zur Aussendung von Anregungslicht mit einer für eine Sekundärlichtanregung auf oder in der Probe geeigneten Wellenlänge, einer Fokussierungsoptik zur Fokussierung des Anregungslichts auf ein Teilgebiet der Probe, einer Probenhalterungsvorrichtung zur lösbaren Halterung der Probe, einer Nachweiseinheit mit einer Erfassungsoptik für das bei Anregung von der Probe emittierte Sekundärlicht und mit einer Detektorvorrichtung zur Umwandlung des erfaßten und abgebildeten Sekundärlichts in elektrische Signale. Bei der erfindungsgemäßen Lichtabtastrichtung wird eine Probenhalterungsvorrichtung verwendet, die drehbar ist zur Drehung der Probe relativ zu dem Anregungslicht derart, daß unterschiedliche Teilgebiete der Probe mit dem Anregungslicht zur Aussendung von Sekundärlicht anregbar sind. Durch die mechanische Drehbewegung der Probe ist eine Auslenkung des Abtastrichtstrahls relativ zur optischen Achse nicht erforderlich, so daß eine genaue Positionierung des Abtastrichtstrahlenbündels auf der Probe möglich ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Libria	SG	Singapur		

Lichtabtastrichtung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Lichtabtastrichtung zur Anregung und Detektion von Sekundärlicht, insbesondere von Fluoreszenzlicht, von einer Probe mit einer Lichtemissionsvorrichtung zur Aussendung von Anregungslicht mit einer für eine Sekundärlichtanregung auf oder in der Probe geeigneten Wellenlänge, einer Fokussierungsoptik zur Fokussierung des Anregungslichts auf die Probe, einer Probenhalterungsvorrichtung zur lösbaren Halterung der Probe, einer Nachweiseinheit mit einer Erfassungsoptik für das bei Anregung von der Probe emittierte Sekundärlicht und mit einer Detektorvorrichtung zur Umwandlung des Sekundärlichts in elektrische Signale.

Derartige Lichtabtastrichtungen werden beispielsweise für molekularbiologische oder gentechnische Untersuchungen verwendet. Dabei wird eine Vielzahl von zu untersuchenden Stoffen feldartig auf einem Träger aufgebracht und mit einem fluoreszierenden Markierungsstoff vorübergehend in Kontakt gebracht. Diejenigen zu untersuchenden Stoffe, die eine Affinität zum Markierungsstoff aufweisen, binden den Markierungsstoff an sich und können folglich zur Emission von Fluoreszenzlicht angeregt werden. Durch die Anregbarkeit der Fluoreszenz wird somit die Eigenschaft des zu untersuchenden Stoffs, den Markierungsstoff an sich zu binden, sichtbar, wodurch Rückschlüsse auf die Art des Probenstoffs gezogen werden können.

Bei mikrobiologischen oder gentechnischen Untersuchungen werden große Felder solcher mit Fluoreszenzstoffen markierter Stoffe mit Anregungslicht sequentiell abgetastet. Bei bisher bekannten Vorrichtungen erfolgte die Abtastung des die Probenstoffe haltenden Trägers mittels zweier im optischen Weg des Anregungslichts vorhandener Kippspiegel, die zwei zueinander senkrechte Drehachsen aufweisen. Wenn der Abtastlichtstrahl auf eine Stelle mit einer markierten und somit fluoreszierenden Probensubstanz trifft, wird Sekundärlicht ausgesendet, das von einer Nachweiseinheit mit einer Erfassungsoptik und einer Detektorvorrichtung erfaßt und in elektrische Signale umgewandelt wird.

Bei derartigen Vorrichtungen ist jedoch die Drehung der Kippspiegel zur Abtastung toleranzbehaftet, was aufgrund des langen Strahlwegs zu großen Ungenauigkeiten in der Ortsauflösung der Abtastung führt. Weiter ist es bei einer "Pre-Objective-Scanning"-Anordnung der Fokussierungsoptik (d.h. zwischen der Abtasteinheit und der Probe) notwendig, daß diese einen großen Durchmesser aufweist, um das durch die Abtastspiegel von der optischen Achse abgelenkte Lichtstrahlenbündel in die Probenebene abzubilden. Bei solchen Objektiven mit einem großen Durchmesser ist jedoch eine Korrektur für große Bildwinkel und eine gute Bildfeldebnung sehr aufwendig und folglich mit erhöhten Kosten verbunden.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Lichtabtastvorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, mit der eine verbesserte Ortsauflösung bei vereinfachtem optischen Aufbau möglich ist.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch eine Lichtabtastvorrichtung der eingangs genannten Art, die sich dadurch auszeichnet, daß die Probenhalterungsvorrichtung drehbar ist zur Drehung der Probe relativ zu dem Anregungslicht derart, daß unterschiedliche Teilgebiete der Probe mit dem Anregungslicht zur Aussendung von Sekundärlicht anregbar sind.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Lösung dieser Aufgabe zeichnet sich die eingangs genannte Lichtabtastvorrichtung dadurch aus, daß die Fokussierungsoptik drehbar gehalten ist zur Führung des Anregungslichts entlang eines Kreisbogens auf der Probe.

Gemäß diesen beiden Lösungen wird das bisher bekannte Abtastsystem unter Verwendung von Kippspiegeln ersetzt durch eine mechanische Drehung entweder der Probe oder des Abtastlichtstrahls, wodurch jeweils ein Kreisbogen auf der Probenfläche abgetastet wird. Eine gemäß dem Galvanometerprinzip auftretende Verstärkung von Ungenauigkeiten bzw. Toleranzen bei der Verdrehung der Kippspiegel in den bisher bekannten Abtastvorrichtungen, die zu relativ großen Ungenauigkeiten in den Lagekoordinaten des Abtaststrahls auf der Probe führen, ist in der erfindungsgemäßen Vorrichtung ausgeschlossen, da die Strahlachse gegenüber der Probenfläche nicht verkippt wird. Somit können durch die erfindungsgemäßen Vorrichtungen hohe Ortsauflösungen von bis zu 2

μm , z.B. bei Verwendung einer geeigneten Laserdiode als Lichtemissionsvorrichtung, erzielt werden. Außerdem kann die Fokussierungsoptik zur Fokussierung des Anregungslichts auf ein Teilgebiet der Probe aus einem relativ kostengünstigen Objektiv mit kleinem Durchmesser und einem kleinen korrigierten Feldbereich bestehen. Dadurch lassen sich hohe Kosteneinsparungen bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung durch Verwendung einer einfachen und billigen Fokussierungsoptik und den Wegfall der aufwendigen Halterungen und Ansteuerungen für die Kippspiegel erzielen.

In einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist die Fokussierungsoptik radial bezüglich der Drehachse der Probenhalterung verschiebbar bzw. die Probenhalterung in radialer Richtung bezüglich der optischen Achse der Fokussierungsoptik verschiebbar. Dadurch wird eine zweidimensionale Ortsauflösung mittels einer einfachen mechanischen Bewegung der Fokussierungsoptik bzw. des Probenhalters ohne Veränderung des Winkels der Strahlachse relativ zur Probenoberfläche erzielt. Daher wird gemäß dieser vorteilhaften Weiterbildung auch in der zweiten Dimension die sehr gute Ortsauflösung erreicht. Auch in dieser Ausführungsform ist das zuvor erwähnte kostengünstige Objektiv mit geringem Durchmesser und geringem Aufwand in der Bildfeldkorrektur verwendbar.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Weiterbildung sind zwei oder mehrere jeweils einander zugeordnete Paare der Fokussierungsoptik und der Nachweiseinheit vorgesehen. Dadurch läßt sich die Abtastzeit insbesondere bei Verwendung großer Proben und hoher Auflösung beträchtlich verringern. Bei Verwendung von zwei Paaren aus Fokussierungsoptik und Nachweiseinheit wird die Abtastzeit der Probenfläche halbiert. Dabei ist es bevorzugt, daß die beiden Paare aus Fokussierungsoptik und Nachweiseinheit einen Abstand ihrer optischen Wege aufweisen, der gleich dem halben Radius der Gesamtabtastfläche ist. Insbesondere ist es vorteilhaft, wenn die Paare der Fokussierungsoptik und der Nachweiseinheit mechanisch miteinander gekoppelt sind. In diesem Fall werden durch die mechanische Kopplung Stillelemente zur radialen Verschiebung der Fokussierungsoptik eingespart, wodurch wiederum die Kosten der erfindungsgemäßen Lichtabtastvorrichtung verringert werden, und andererseits wird durch die starre mechanische Verbindung eine genauere Positionierung gewährleistet.

Bei der gleichzeitigen Verwendung mehrerer Detektoren ist es vorteilhaft, Lochblenden jeweils in einer Abbildungsebene einer Erfassungsoptik vor der entsprechenden Detektorvorrichtung vorzusehen. Dadurch kann ein Übersprechen zwischen den einzelnen Detektoren und eine Aufnahme von Streulicht aus der Umgebung des Anregungslichtflecks verhindert werden.

Schließlich können in der erfindungsgemäßen Lichtabtastrichtung mehrere Lichtquellen mit verschiedenen Emissionslichtwellenlängen und/oder Farbfilter unterschiedlicher Transmissionswellenlänge vor den einzelnen Detektorvorrichtungen vorgesehen werden, was die Flexibilität und Vielseitigkeit des Systems erhöht.

Weitere vorteilhafte Ausführungsformen gehen aus den Unteransprüchen hervor.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung beispielhaft anhand eines bevorzugten Ausführungsbeispiels näher erläutert und beschrieben. In den begleitenden Zeichnungen zeigen:

Fig. 1 eine schematische Ansicht eines Aufbaus einer erfindungsgemäßen Ausführungsform; und

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

In Fig. 1 ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Lichtabtastrichtung schematisch dargestellt. Eine Lichtemissionsvorrichtung 10, bei der es sich z.B. um einen Laser handelt, emittiert einen Lichtstrahl 11, der auf eine erste Einheit 30 mit einer Fokussierungsoptik für den Lichtstrahl und einer Erfassungsoptik für das Sekundärlicht trifft. Die erste Einheit 30 umfaßt einen Trägerkörper 35 zur Halterung eines Strahlteilerwürfels 33, eines Fokussierungsobjektivs 34 zur Fokussierung des von der Lichtemissionsvorrichtung 10 emittierten Lichts auf die Probe, eines Erfassungsobjektivs 32 zur Erfassung und Sammlung von Sekundärlicht und eines Detektors 31. Der Trägerkörper 35 besitzt entlang des Ausbreitungswegs des Emissionslichtstrahlenbündels 11 Ausnehmungen,

die einen Durchgang des Lichtstrahlenbündels 11 erlauben. Im optischen Weg des Lichtstrahlenbündels 11 ist der Strahlteiler 33 so angeordnet, daß das Strahlenbündel 11 teilweise im wesentlichen senkrecht reflektiert wird und anschließend entlang einer durch das Fokussierungsobjektiv 34 verlaufenden optischen Achse 12 verläuft. Der durch den Strahlteiler 33 transmittierte Teil des Strahlenbündels verläßt an einer entsprechenden zweiten Ausnehmung den Trägerkörper 35 und trifft auf eine zweite Einheit 40, die im wesentlichen zur ersten Einheit 30 identisch aufgebaut ist.

Die zweite Einheit 40 umfaßt somit einen Detektor 41, ein Erfassungsobjektiv 42 zur Erfassung und Sammlung des Sekundärlichts, einen Strahlteiler 43 und eine Fokussierungsoptik 44, die sämtlich in einem Trägerkörper 45 gehalten sind. Der Trägerkörper 45 weist wieder geeignet angeordnete Ausnehmungen zum Eintritt und Austritt des von der Lichtemissionsvorrichtung 10 erzeugten, sich geradlinig ausbreitenden Strahlenbündels 11 auf.

In der gezeigten Ausführungsform sind die beiden Einheiten 30 und 40 mittels einer starren Verbindung 51 mechanisch gekoppelt. Wie durch die horizontalen Pfeile angezeigt ist, sind die Einheiten 30 und 40 gemeinsam entlang der Ausbreitungsrichtung des nicht abgelenkten, von der Emissionsvorrichtung 10 emittierten Strahlenbündels 11 verschiebbar.

Gegenüberliegend zu den beiden Fokussierungsobjektiven 34 und 44 ist eine Probe 22 angeordnet, die auf einer Probenhalterung 20 lösbar gehalten ist. Die Probenhalterung 20 ist in der gezeigten Ausführungsform ein an einer Drehachse 21 gehaltener Drehteller. Zur Halterung der Probe 22 auf dem Drehteller 20 können nicht gezeigte Aufspannelemente oder Vakuumanströmungen vorhanden sein, wobei jedoch meist die normale Reibung der Probe auf der Unterlage genügt.

In der in Fig. 1 gezeigten Ausführungsform ist der Abstand zwischen den Einheiten 30 und 40 der halbe Radius des auf der Probe 22 abzutastenden Gebiets.

Der optische Weg des von der Lichtemissionsvorrichtung 10 emittierten Lichtstrahlenbündels 11 verläuft zuerst im wesentlichen parallel zur Oberfläche der Probe 22 und wird

jeweils an den Strahlteilern 33 und 43 in eine Richtung im wesentlichen senkrecht zur Oberfläche der Probe 22 abgelenkt, um das Anregungslicht über die Fokussierungsobjektive 34 und 44 auf zwei Stellen der Probenoberfläche zu fokussieren. Das bei Fluoreszenz von der Probenoberfläche abgestrahlte Sekundärlicht geht in den oberen Halbraum (falls die Probenhalterung 20 absorbiert). Davon wird nur derjenige Teil für den Detektor genutzt, der von der Optik 34, 32 bzw. 44, 42 aufgenommen werden kann. Nach Sammlung durch die Fokussierungsobjektive 34 und 44 geht das Sekundärlicht zu den Strahlteilern 33 und 43 über. An den Strahlteilern 33 und 43 werden die zwischen der Probe 22 und den beiden Strahlteilern für das Anregungslicht und das Sekundärlicht vereinten optischen Wege getrennt. Ein Teil des Sekundärlichts wird jeweils an den Strahlteilern 33 und 43 in Richtung der Lichtemissionsvorrichtung 10 reflektiert, während ein anderer Teil durch die Strahlteilerwürfel durchgeht und auf die jeweiligen Erfassungsobjektive 32 und 42 trifft, die das Sekundärlicht auf den entsprechenden Detektor 31 bzw. 41 abbilden.

Man kann einen polarisierenden Strahlteilerwürfel einsetzen, der ein polarisiertes Anregungslicht mit hoher Reflektivität in Richtung der Proben reflektiert. Die fluoreszierenden Moleküle sind statistisch ("random") verteilt und emittieren in alle Polarisationsrichtungen. Daher wird in Richtung der Lichtemissionsvorrichtung 10 nur wenig reflektiert, während das meiste Licht durch den Strahlteiler geht.

In der gezeigten Ausführungsform bei Verwendung von zwei Einheiten 30 und 40 besitzen die Strahlteiler beispielsweise ein Aufteilungsverhältnis von 50:50.

In Fig. 2 ist eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Lichtabtastvorrichtung gezeigt. Eine Lichtemissionsvorrichtung 110, z.B. ein Laser, erzeugt ein Anregungslichtstrahlenbündel 111, das auf eine schematisch dargestellte Strahlaufweitungsoptik 115 zur Aufweitung des Anregungslichtstrahlenbündels trifft. Die Strahlaufweitungsoptik 115 kann gleichzeitig zur Verbesserung der Strahlqualität einen Raumfilter enthalten. Anschließend folgt im optischen Weg des Anregungslichtstrahls ein dichroitischer Strahlteiler 164, der das Anregungslicht nahezu vollständig unter einem rechten Winkel in Richtung auf eine Probe 122 reflektiert. Zwischen dem Strahlteiler und der Probe 122 ist ein

Fokussierungsobjektiv 165 angeordnet, das das Anregungslicht auf einen kleinen Fleck auf der Probe fokussiert.

Die Probe 122 ist wieder wie in der vorherigen Ausführungsform auf einem Drehteller 120 lösbar angebracht, der über eine Drehachse 121 drehbar gehalten ist.

Im optischen Weg des von der Probe 122 emittierten Fluoreszenzlichts liegt zuerst die Fokussierungsoptik 165, auf die der dichroitische Strahlteiler 164 folgt, der so entworfen ist, daß das sich in der Wellenlänge vom Anregungslicht unterscheidende Fluoreszenzlicht nahezu vollständig transmittiert wird zu einer Erfassungsoptik 163, die das Fluoreszenzlicht auf eine Lochblende 161 fokussiert, hinter der ein Detektor 162 angeordnet ist.

Zusätzlich zu den in den Figuren 1 und 2 gezeigten Elementen der oben beschriebenen Ausführungsformen kann ein Sperrfilter zur Unterdrückung von Streulicht von der Lichtemissionsvorrichtung vor den jeweiligen Detektoren vorgesehen sein. Durch das Sperrfilter und die Lochblende (die selbstverständlich auch vor den Detektoren 31 und 41 der in Fig. 1 gezeigten Ausführungsform vorsehbar ist) wird eine starke Unterdrückung von gestreutem Anregungslicht erzielt und das Signal-zu-Rauschverhältnis deutlich verbessert. In der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform ist das Fokussierungsobjektiv 165 zusammen mit den Strahlteiler 164, dem Erfassungsobjektiv 163, der Lochblende 161 und dem Detektor 162 entlang der optischen Achse des Anregungslichtstrahlenbündels 111 zwischen Lichterzeugungsvorrichtung und Strahlteiler verschiebbar.

An der Lochblende 161 könnte auch ein Emissionsfilter eingesetzt werden, um die Wellenlänge des Emissionslichts zu selektionieren.

In den beiden gezeigten Ausführungsformen wäre es auch möglich, die Anordnung von Laser und Nachweisoptyk unter entsprechender Umorientierung des Strahlteilers zu vertauschen. Weiter wäre es möglich, anstelle der Drehbewegung der Probenhalterung und der Linearbewegung der Fokussierungs- und Nachweiseinheit die Drehbewegung bei letzterer vorzusehen, und stattdessen die Probe linear verschiebbar anzuordnen, wodurch wiederum das gesamte Probengebiet abrasterbar wäre.

Bei den gezeigten Ausführungsformen wäre es weiter möglich, die Lichtemissionsvorrichtung und/oder die Nachweiseinheit(en) fixiert anzuordnen und das Licht über flexible Lichtleitfasern an die verschiebbare Fokussierungsoptik zu koppeln. Bei Verwendung von Lichtleitfasern zur Einkopplung des Anregungslichts und zur Übertragung des von der Probe emittierten Fluoreszenzlichts zum Detektor könnte der Strahlteiler entfallen. Eine derartige Verwendung von Lichtleitfasern bei der in Fig. 1 gezeigten Ausführungsform ermöglicht eine fixierte Anordnung der Detektoren 31 und 41 bezüglich der Verschiebewegung des Fokussierungsobjektivs, wobei eine flexible Verbindung zwischen den Detektoren und der Fokussierungsoptik mittels der Lichtleitfasern hergestellt würde.

Bei Verwendung mehrerer Fokussierungs- und Nachweiseinheiten ist es auch möglich, unterschiedliche Wellenlängenfilter vor den jeweiligen Detektoren vorzusehen, wodurch verschiedene Fluorophore oder mehrere Wellenlängen des gleichen Fluoreszenzfarbstoffs simultan gemessen werden können. Andererseits kann man unterschiedliche Lichtemissionsvorrichtungen vorsehen, die jeweils über einen eigenen Strahlengang eingekoppelt werden und verschiedene Anregungswellenlängen zur Anregung verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe aufweisen. Damit ist es ebenfalls möglich, die Probe bezüglich verschiedener Farbstoffe gleichzeitig zu vermessen.

Anstatt den in Fig. 1 und 2 gezeigten reflektiven Anordnungen wäre auch eine Anordnung zur Messung in Transmission denkbar. In diesem Fall würden die Strahlteilerwürfel jeweils entfallen und die Nachweiseinheiten auf der der Anregungsseite gegenüberliegenden Seite der Probe und des in diesem Fall transparenten Probenhalters angeordnet sein. Die Nachweisoptik wäre dann mit der Linearbewegung des oder der Anregungslichtstrahlenbündel auf der Probe 22 entsprechend gekoppelt.

Speziell bei Verwendung einer oder mehrerer Laserdioden als Lichtemissionsvorrichtung ist die Verwendung einer Strahlformungsoptik, wie symbolisch mit Bezugszeichen 115 in Fig. 2 angezeigt, vorteilhaft.

Die Probe ist mittels eines Mikrospotauftragsverfahrens auf einem Träger aufgebracht, der auf der Probenhalterung lösbar angebracht ist. Der Träger kann eine kreisrunde Scheibe sein oder auch eine beliebige andere flache Form besitzen. Zur Proben-

aufgabe auf den Träger werden Mikrodosiertechniken, z.B. unter Verwendung einer Mikrodroppezotechnologie, verwendet. Damit ist es möglich, einzelne Spotproben im Bereich von typischerweise 30 bis 100 μm Durchmesser aufzutragen.

Die Erfindung schafft den wesentlichen Vorteil, daß die Positionierung des Abtastlichtstrahlenbündels auf der Probe aufgrund der Rotationsbewegung bzw. der Linearbewegung genauer steuerbar ist als mittels einer Verkippung der Kippspiegel gemäß dem Stand der Technik, bei denen eine Verstärkung einer Positionstoleranz wie bei einem Spiegelgalvanometer auftrat. Durch die Verwendung mehrerer Detektoren kann die Abtastzeit wesentlich verkürzt werden, wobei die starre Verbindung der Abbildungs- und Erfassungsoptiken zu einer Verbesserung der Positionierung führt. Die konfokal vor den Detektoren angeordneten Lochblenden verhindern das Übersprechen der den beiden Detektoren zugeordneten Kanäle und unterdrücken Streulicht aus der Umgebung des Anregungslichtspots, wodurch das Signal-zu-Rauschverhältnis verbessert wird. Die Möglichkeit, mehrere Lichtemissionsvorrichtungen und verschiedene Filter einzusetzen, erhöht die Flexibilität des Systems.

Patentansprüche

1. Lichtabtastrvorrichtung zur Anregung und Detektion von Sekundärlicht, insbesondere von Fluoreszenzlicht, auf einer Probe (22) mit

einer Lichtemissionsvorrichtung (10) zur Aussendung von Anregungslicht (11) mit einer für eine Sekundärlichtanregung auf oder in der Probe (22) geeigneten Wellenlänge,

einer Fokussierungsoptik (34, 44) zur Fokussierung des Anregungslichts auf ein Teilgebiet der Probe (22),

einer Probenhalterungsvorrichtung (20, 21) zur lösbaren Halterung der Probe (22),

einer Nachweiseinheit mit einer Erfassungsoptik (32, 42) für das bei Anregung von der Probe emittierte Sekundärlicht und mit einer Detektorvorrichtung (31, 41) zur Umwandlung des erfaßten und abgebildeten Sekundärlichts in elektrische Signale,

dadurch gekennzeichnet, daß die Probenhalterungsvorrichtung drehbar ist zur Drehung der Probe relativ zu dem Anregungslicht derart, daß unterschiedliche Teilgebiete der Probe mit dem Anregungslicht zur Aussendung von Sekundärlicht anregbar sind.

2. Lichtabtastrvorrichtung zur Anregung und Detektion von Sekundärlicht, insbesondere von Fluoreszenzlicht, auf einer Probe (22) mit

einer Lichtemissionsvorrichtung (10) zur Aussendung von Anregungslicht (11) mit einer für eine Sekundärlichtanregung auf oder in der Probe (22) geeigneten Wellenlänge,

einer Fokussierungsoptik (34, 44) zur Fokussierung des Anregungslichts auf ein Teilgebiet der Probe (22),

einer Probenhalterungsvorrichtung (20, 21) zur lösbaren Halterung der Probe (22),

einer Nachweiseinheit mit einer Erfassungsoptik (32, 42) für das bei Anregung von der Probe emittierte Sekundärlicht und mit einer Detektorvorrichtung (31, 41) zur Umwandlung des erfaßten und abgebildeten Sekundärlichts in elektrische Signale,

dadurch gekennzeichnet, daß die Fokussierungsoptik (34, 44) drehbar gehalten ist zur Führung des Anregungslichts entlang eines Kreisbogens auf der Probe.

3. Lichtabtastvorrichtung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fokussierungsoptik radial bezüglich einer Drehachse der Probenhalterungsvorrichtung verschiebbar ist.

4. Lichtabtastvorrichtung gemäß Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Probenhalterung in radialer Richtung bezüglich einer Drehachse der Fokussierungsoptik verschiebbar ist.

5. Lichtabtastvorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1-4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Nachweiseinheit und die Fokussierungsoptik (34, 44) zusammengeklappt sind und wenigstens teilweise einen gemeinsamen optischen Weg aufweisen.

6. Lichtabtastvorrichtung gemäß Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fokussierungsoptik (34, 44) und die Erfassungsoptik der Nachweiseinheit einen gemeinsamen Strahlteiler (33, 43) aufweisen, um die optischen Wege des Anregungslichts und des Sekundärlichts zu vereinen bzw. zu trennen.

7. Lichtabtastvorrichtung gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Strahlteiler (33, 43) ein dichroitischer Strahlteiler ist, der entweder das Anregungslicht oder das Sekundärlicht reflektiert und das andere Licht im wesentlichen transmittiert.

8. Lichtabtastrichtung gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Strahlteiler das auf ihn einfallende Licht in einem Verhältnis von 50:50 reflektiert und transmittiert.
9. Lichtabtastrichtung gemäß einem der Ansprüche 5-8, **dadurch gekennzeichnet**, daß wenigstens zwei jeweils einander zugeordnete Paare der Fokussierungsoptik und der Nachweiseinheit vorgesehen sind.
10. Lichtabtastrichtung gemäß Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Paare der Fokussierungsoptik und der Nachweiseinheit mechanisch miteinander gekoppelt sind.
11. Lichtabtastrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß vor der Detektorvorrichtung eine Lochblende in einer Abbildungsebene der Erfassungsoptik für das Sekundärlicht vorgesehen ist.
12. Lichtabtastrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Sperrfilter zur Unterdrückung des Anregungslichts vor der Detektorvorrichtung vorgesehen ist.
13. Lichtabtastrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Detektorvorrichtung (31, 41) und/oder die Lichtemissionsvorrichtung (10) fixiert vorgesehen sind.
14. Lichtabtastrichtung gemäß Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Detektorvorrichtung und/oder die Lichtemissionsvorrichtung mit der Erfassungsoptik bzw. der Fokussierungsoptik zur Lichtübertragung über Lichtleitfasern gekoppelt sind.
15. Lichtabtastrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Farbfilter zur Transmission einer bestimmten Wellenlänge des Sekundärlichts vor der Detektorvorrichtung vorgesehen ist.

16. Lichtab tastvorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtemissionsvorrichtung eine Vielzahl von Laserdioden mit jeweils unterschiedlicher Ausgangswellenlänge umfaßt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/2

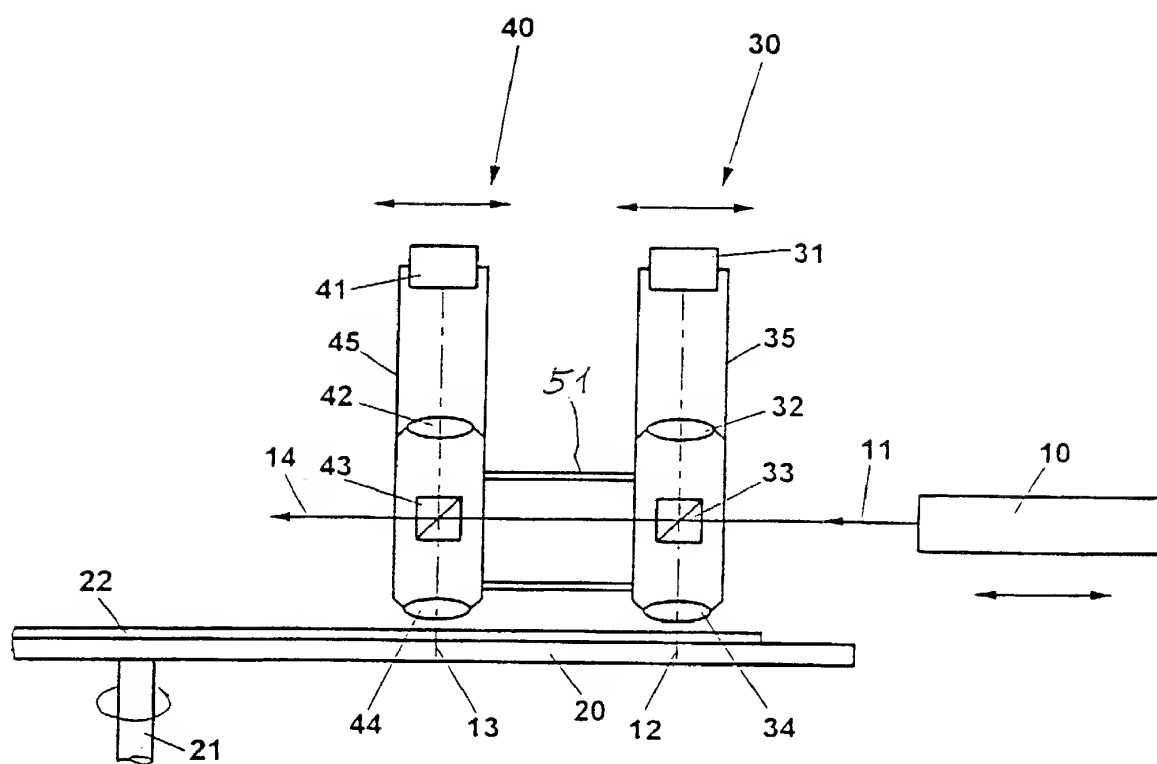


Fig. 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2/2

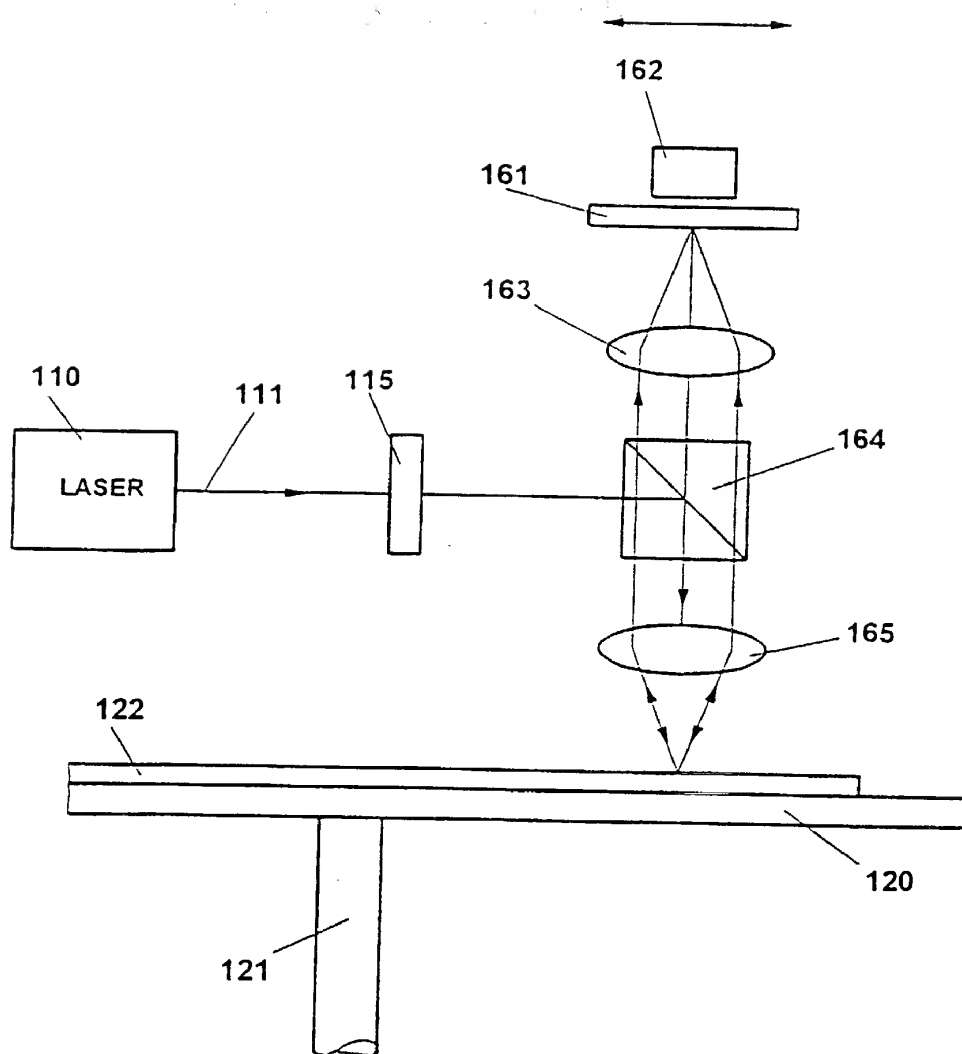


Fig. 2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic Application No

PCT/EP 97/06793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N21/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification aymbola)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 09548 A (UNIV DUNDEE ;GORDON JOHN FRANCIS (GB)) 28 March 1996 see page 1, line 24 - line 27 see page 10, line 16 - page 12, line 23 see page 20, line 5 - line 8; claim 1; figures 1,3,6 ---	1-3,5-8, 11
X	EP 0 504 432 A (IDEMITSU PETROCHEMICAL CO) 23 September 1992 see page 6, line 43 - page 7, line 34 ---	1,3,5,6, 12,15
X	US 4 405 993 A (KAHN FREDERIC J ET AL) 20 September 1983 see column 3, line 43 - column 4, line 26 see column 6, line 55 - line 64 see column 7, line 28 - line 36; figures 1,6 --- -/-	1,3,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 1998

Date of mailing of the international search report

0 8. 05. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tabellion, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. / Application No
PCT/EP 97/06793

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 753 779 A (YOKOGAWA ELECTRIC CORP) 15 January 1997 see column 1, line 17 - line 48; figure 1 -----	2,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06793

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9609548	A	28-03-1996	AU 3481595 A	09-04-1996
			CA 2200562 A	28-03-1996
			EP 0782705 A	09-07-1997

EP 0504432	A	23-09-1992	JP 5005741 A	14-01-1993
			JP 4233462 A	21-08-1992
			WO 9206379 A	16-04-1992

US 4405993	A	20-09-1983	DE 3147472 A	05-08-1982
			GB 2090674 A,B	14-07-1982
			HK 20886 A	27-03-1986

EP 0753779	A	15-01-1997	JP 9026545 A	28-01-1997
			JP 9061719 A	07-03-1997
			JP 9080312 A	28-03-1997
			JP 9166751 A	24-06-1997
			DE 753779 T	15-05-1997
			US 5717519 A	10-02-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 810-40/SW	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP97/06793	International filing date (day/month/year) 04 December 1997 (04.12.1997)	Priority date (day/month/year) 24 February 1997 (24.02.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 21/64		
Applicant BODENSEEWERK PERKIN-ELMER GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 September 1998 (09.09.1998)	Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP97/06793

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-9, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-16, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/2-2/2, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

International application No.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 4

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*): _____

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

Form PCT/IPEA/409 (Box III) (January 1994)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 97/06793

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

Claim 4 has not been examined regarding whether the claimed invention should be considered as novel, involving an inventive step and industrially applicable because this claim is so unclear (see Box VIII. points 2. and 3. below) that no reasonable expert opinion is possible.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 97/06793

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	7, 9, 10, 13, 14, 16	YES
	Claims	1-3, 5, 6, 8, 11, 12, 15	NO
Inventive step (IS)	Claims	9, 10	YES
	Claims	1-3, 5-8, 11-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3, 5-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

This report refers to the following documents:

D1 = WO 96/09548

D2 = EP-A-0 504 432

D3 = EP-A-0 753 779.

Claims 1-3, 5-8, 11-16:

The present application does not satisfy the requirements of PCT Article 33(1) because the subject matter of **Claims 1-3, 5, 6, 8, 11, 12 and 15** is not novel under PCT Article 33(2).

- 3.1 Document D1 (see in particular Figure 1 and the associated description) discloses a light-scanning device for exciting and detecting secondary light, in particular fluorescent light (page 1, line 25; page 20, lines 5-8), from a sample with a light-emitting device (8) for emitting exciting light of a wavelength suitable for exciting secondary light on or in the sample (page 11, line 25),

a focusing lens (10) for focusing the exciting light onto a portion of the sample (page 11, 26-28),
a sample-holding device (1) for detachably

THIS PAGE BLANK (USPTO)

holding samples (page 10, line 22; page 11, lines 1-2); the sample-holding device can be rotated relative to the angle of incidence of the excitation light, so that different portions of the sample can be excited by the excitation light to emit secondary light (page 11, line 21-23; Figure 1), and

a detecting device with a focusing lens (10) for the secondary light emitted by the sample (Figure 1) and with a detecting device (11) for transforming the collected and imaged secondary light into electrical signals (page 12, line 1; page 20, lines 6-8; page 23, lines 5-9).

Consequently, D1 discloses all of the features of **Claim 1**.

3.2 The subject matter of independent **Claim 2** differs from that of Claim 1 in that (instead of the sample-holding device) the focusing lens is rotatably held, so that the exciting light can be guided along an arc on the sample. This feature is also disclosed in D1 (see page 21, lines 1-6; Figure 6).

3.3 Document D2 (see in particular Figures 3,4 and the related description) discloses a light-scanning device for exciting and detecting secondary light (page 7, lines 8-9), in particular of fluorescent light (page 7, line 3), from a sample with

a light emitting device (page 7, line 17) for emitting exciting light with a wavelength suitable for exciting secondary light on or in the sample,

a collecting lens (21) for focusing the exciting light onto a portion of the sample (page 7, lines 18-19),

a sample-holding device for detachably holding the sample, wherein the sample-holding device can be

THIS PAGE BLANK (USPTO)

rotated relative to the angle of incidence of the exciting light so that different portions of the sample can be excited by the exciting light to emit secondary light (page 7, line 10), and

a detecting unit with a collecting lens (20, 21) for the secondary light emitted upon excitation of the sample (Figure 4) and with a detecting device for transforming the secondary light collected into electrical signals ("photodetector", page 7, line 31).

Consequently, D2 discloses all of the features of **Claim 1**.

3.4 The additional features of dependent Claims 3, 5, 6, 8, 11, 12 and 15 are disclosed in documents D1 and/or D2 in the passages indicated below:

- **Claim 3**: D1: page 11, lines 23-25; D2: page 7, lines 14-15;
- **Claim 5**: D1: Figure 1; D2: page 7, line 14, Figures 3,4;
- **Claim 6**: D1: page 12, line 3, Figure 1; D2: page 7, line 18, Figure 4;
- **Claim 8**: D1: page 12, line 3;
- **Claim 11**: D1: page 19, line 24, Figure 3;
- **Claim 12**: D2: page 7, lines 32-33;
- **Claim 15**: D2: page 7, lines 32-33;

Hence, the subject matter of these claims also lacks novelty.

4. Furthermore, the present application does not satisfy the requirements of PCT Article 33(1) because the subject matter of **Claims 2, 5-7, 13, 14 and 16** do not involve an inventive step under PCT Article 33(3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4.1 Document D3 (column 1, lines 17-48, Figure 1) discloses a light-scanning device (with an optical system which rotates relative to the sample) from which the subject matter of independent **Claim 2** differs only by a sample-holding device for detachably holding the sample.

This feature is routine trade practice--see for instance, document D1 or D2 (paragraphs 2.1. and 2.3. above). For a person skilled in the art, using this feature in the light-scanning device described in document D3 would be an obvious procedure in the course of normal trade practice.

4.2 The additional features of dependent **Claims 5-7** are disclosed in D3 in the following passages:

- **Claim 5:** column 1, lines 42-43, Figure 1;
- **Claim 6, 7:** column 1, lines 19-20, Figure 1;

The subject matter of the claims does not involve an inventive step either.

4.3 Dependent **Claims 13, 14, and 16** similarly appear to contain no additional features that, in conjunction with the features of any other claim to which the claims refer back, could lead to a subject matter involving an inventive step.

Claims 9 and 10:

5.1 None of the available documents discloses the additional feature in Claim 9 nor refers to such a feature in any form.

Hence, **Claim 9** satisfies both the requirement of novelty (PCT Article 33(2) and inventive step (PCT Article 33(3)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 97/06793

5.2 **Claim 10** is dependent on Claim 9 and, hence,
similarly satisfies the requirements of PCT Article
33(1).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 97/06793

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

A document reflecting the prior art described on pages 1-2 has not been included in the description. Moreover, the description cites neither documents D1-D3 nor the pertinent prior art described therein (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The application does not satisfy the requirements of PCT Article 6 because the claims are unclear.

1. The sentence in **Claim 1** "that the sample-holding device can be rotated for the rotation of the sample" could be interpreted to the effect that both the sample and the sample-holding device are rotatable. However, because rotation of the sample had not been previously defined, the claim is unclear.
2. **Claims 3 and 4** ("relative to one rotational axis of the sample-holding device/focusing lens") do not make clear whether reference is made to the rotation of the sample-holding device and the collecting lens described in Claims 1 and 2 or to a different rotation.
3. **Claim 4** states that "the sample-holding device can be displaced in a radial direction relative to a rotational axis of the focusing lens" while in the description (page 3, par.2, lines 2-3) "the sample-holding device can be displaced in a radial direction relative to the optical axis of the focusing lens". This contradiction makes the subject matter of the claim unclear if the description is used to interpret the claims (PCT Guidelines PCT/GL/3 III 4.3).
4. In **Claim 11**, which, *inter alia*, refers to claim 9, only one detecting device ("that prior to the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 97/06793

VIII. Certain observations on the international application

detecting device...") is specified, while in Claim 9 (at least) two pairs consisting of focusing optical system and detecting unit are implied. It is unclear whether the feature cited in Claim 11 (in case of the back reference to Claim 9) only can be used for one or for (at least) both detecting devices.

Similar objections apply to Claims 12-15.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT 810-40/SW	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 97/06793	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/12/1997	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24/02/1997
Anmelder BODENSEEWERK PERKIN-ELMER GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein **Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
 - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
 - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
 - ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
Abb. Nr. 1
 - ☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen
 - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld III WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die Erfindung betrifft eine Lichtabtastvorrichtung zur Anregung und Detektion von Sekundärlicht, insbesondere von Fluoreszenzlicht, auf einer Probe mit einer Lichtemissionsvorrichtung zur Aussendung von Anregungslicht mit einer für eine Sekundärlichtanregung auf oder in der Probe geeigneten Wellenlänge, einer Fokussierungsoptik zur Fokussierung des Anregungslichts auf ein Teilgebiet der Probe, einer Probenhalterungsvorrichtung zur lösbaren Halterung der Probe, einer Nachweiseinheit mit einer Erfassungsoptik für das bei Anregung von der Probe emittierte Sekundärlicht und mit einer Detektorvorrichtung zur Umwandlung des erfassten und abgebildeten Sekundärlichts in elektrische Signale. Bei der erfindungsgemässen Lichtabtastvorrichtung wird eine Probenhalterungsvorrichtung verwendet, die drehbar ist zur Drehung der Probe relativ zu dem Anregungslicht derart, dass unterschiedliche Teilgebiete der Probe mit dem Anregungslicht zur Aussendung von Sekundärlicht anregbar sind. Durch die mechanische Drehbewegung der Probe ist eine Auslenkung des Abtastlichtstrahls relativ zur optischen Achse nicht erforderlich, so dass eine genaue Positionierung des Abtastlichtstrahlenbündels auf der Probe möglich ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 G01N21/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 405 993 A (KAHN FREDERIC J ET AL) 20. September 1983 siehe Spalte 3, Zeile 43 - Spalte 4, Zeile 26 siehe Spalte 6, Zeile 55 - Zeile 64 siehe Spalte 7, Zeile 28 - Zeile 36; Abbildungen 1,6 ---	1,3,5
X	EP 0 753 779 A (YOKOGAWA ELECTRIC CORP) 15. Januar 1997 siehe Spalte 1, Zeile 17 - Zeile 48; Abbildung 1 ---	2,5
A	EP 0 355 849 A (HITACHI LTD) 28. Februar 1990 -----	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. April 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/05/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tabellion, M

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06793

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4405993 A	20-09-1983	DE 3147472 A GB 2090674 A,B HK 20886 A	05-08-1982 14-07-1982 27-03-1986
EP 0753779 A	15-01-1997	JP 9026545 A JP 9061719 A JP 9080312 A JP 9166751 A DE 753779 T US 5717519 A	28-01-1997 07-03-1997 28-03-1997 24-06-1997 15-05-1997 10-02-1998
EP 0355849 A	28-02-1990	JP 2059671 A JP 2656564 B DE 68916132 D DE 68916132 T US 5324635 A	28-02-1990 24-09-1997 21-07-1994 08-12-1994 28-06-1994

THIS PAGE BLANK (USPTO)